

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

16

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Juli 2002 (11.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/053169 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/00**

Martin-Luther-Universität Biochemie/Biotechnologie,
Kurt-Mothes-Strasse 3, 06120 Halle (DE). REYMANN,
Klaus [DE/DE]; Forschungsinstitut Angewandte Neu-
rowissenschaften, (FAN) GMBH, Leipziger Strasse 44,
39120 Magdeburg (DE). KÄHNE, Thilo [DE/DE]; Institut
für Experimentelle Innere Medizin der, Universitätsklinik
Magdeburg, Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/15196**

(74) Anwalt: KOEPE, Gerd, L.; Koepe & Partner, Postfach 22
12 64, 80502 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Dezember 2001 (21.12.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(25) Erreichungssprache: **Deutsch**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF ENZYME INHIBITORS OF THE DIPEPTIDYLPEPTIDASE IV (EC 3.3.14.5) IN ADDITION TO THE AMINOPEPTIDASE N (EC 3.4.11.2), INDIVIDUALLY OR IN A COMBINATION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS THEREOF FOR THE PREVENTION AND/OR THERAPY OF ISCHAEMIA-CAUSED ACUTE AND CHRONIC NEURODEGENERATIVE PROCESS AND ILLNESSES, FOR EXAMPLE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ENZYMINHIBITOSEN DER DIPEPTIDYLPEPTIDASE IV (EC 3.4.14.5.) SOWIE DER AMINOPEPTIDASE N (EC3.4.11.2), EINZELN ODER IN KOMBINATION, UND PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN DARAUS ZUR PRÄVENTION UND/ODER THERAPIE ISCHÄMIE-BEDINGTER AKUTER UND CHRONISCHER NEURODEGENERATIVER PROZESSE UND ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a method which reduces or prevents lesions to cerebral tissues after ischaemia or brain/cerebral traumas, involving the separate or combined administration and effect of enzyme inhibitors of alanyl-aminopeptidase (APN) and dipeptidylpeptidase IV (DP IV) or enzymes having the same similar substrate specificity. The invention demonstrates that in order to prevent or treat the above-mentioned indications, the separate or combined application of inhibitors of the above-mentioned enzymes or corresponding preparations and forms of administration are suitable.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren, bei dem durch die separate oder gemeinsame Verabreichung und Wirkung von Enzyminhibitoren der Alanyl-Aminopeptidase (APN) und der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) bzw. von Enzymen gleicher oder ähnlicher Substratspezifität, die Schädigung cerebralen Gewebes infolge einer Ischämie oder eines Schädel/Hirn Traumas verhindern oder vorbeugen lässt. Unsere Erfindung zeigt, dass zur Prävention und Therapie obiger Indikationen die separate oder kombinierte Applikation von Hemmstoffen oben genannter Enzyme bzw. entsprechender Zubereitungen und Darreichungsformen daraus geeignet sind.

WO 02/053169 A2

BEST AVAILABLE COPY

WO 02/053169 A2



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verwendung von Enziminhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (EC 3.4.14.5.) sowie der Aminopeptidase N (EC3.4.11.2), einzeln oder in Kombination, und pharmazeutischen Zubereitungen daraus zur Prävention und/oder Therapie Ischämie-bedingter akuter und chronischer neurodegenerativer Prozesse und Erkrankungen.

Beschreibung:

Die Erfindung beschreibt die Verminderung Ischämie-bedingter cerebraler Schädigungsprozesses durch die Hemmung der enzymatischen Aktivitäten von Aminopeptidase N (APN, EC3.4.11.2, CD13) und/oder Dipeptidylpeptidase IV (DP IV, EC 3.4.14.5, CD26) bzw. von Enzymen gleicher oder ähnlicher Substratspezifität. Ein neuroprotektiver Effekt wird sowohl durch eine kombinierte als auch die separate Applikation jeweils spezifischer Inhibitoren dieser Enzyme auf der Basis von Aminosäurederivaten, Peptiden oder Peptidderivaten erzielt.

Als Ischämie wird die Unterbrechung der Blutversorgung von Zellen, Geweben oder Organen bezeichnet. Diese Situation ist insbesondere dann kritisch, wenn eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und/oder Nährstoffen (z.B. Glucose) notwendig ist. Dies gilt insbesondere für das zentrale Nervensystem (ZNS), da gerade Nervenzellen extrem empfindlich auf eine Unterbrechung der Sauerstoff- und Glucoseversorgung reagieren. Bereits eine kurzzeitige Ischämie, z.B. infolge eines Schlaganfalls oder eines Herzinfarkts, führt zum neuronalen Zelltod in den betroffenen Hirnarealen. Cerebrale Ischämie ist in den modernen Industriestaaten die häufigste Ursache für Mortalität und Invalidität. So beträgt die jährliche Inzidenzrate des Schlaganfalls in Deutschland ca. 400/100.000 Einwohner.

Die zellulären Mechanismen Ischämie-bedingter Schädigungsprozesse sind vielschichtig und in ihrer Komplexität bisher nur ungenügend verstanden. Daher sind Maßnahmen zur Prävention und Therapie problematisch [Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA (1999) Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Trends Neurosci 22:391-39].

Es ist bekannt, daß im Prozess der Aktivierung und klonalen Expansion von Immunzellen, insbesondere von T-Lymphozyten, membranständige Peptidasen wie DP IV oder APN eine Schlüsselrolle spielen [Fleischer B: CD26 a surface protease involved in T-cell activation. Immunology Today 1994; 15:180-184; Lendeckel U et al.: Role of alanyl aminopeptidase in growth and function of human T cells. International Journal of Molecular Medicine 1999; 4:17-27; Riemann D et al.: CD13 - not just a marker in leukemia typing. Immunology Today 1999; 20:83-88]. Verschiedene Funktionen mitogen-stimulierter mononukleärer Zellen (MNZ) oder angereicherter T-Lymphozyten wie DNS-Synthese, Produktion und Sekretion von immunstimulierenden Zytokinen (IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ) und Helferfunktionen für B-Zellen (IgG- und IgM-Synthese) können in Gegenwart von spezifischen Inhibitoren der DP IV und der APN gehemmt werden [Schön E et al.: The dipeptidyl peptidase IV, a membrane enzyme involved in the proliferation of T lymphocytes. Biomed. Biochim. Acta 1985; 2: K9-K15; Schön E et al.: The role of dipeptidyl peptidase IV in human T lymphocyte activation. Inhibitors and antibodies against dipeptidyl peptidase IV suppress lymphocyte proliferation and immunoglobulin synthesis in vitro. Eur. J. Immunol. 1987; 17: 1821-1826; Reinhold D et al.: Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV induce secretion of transforming growth factor β 1 in PWM-stimulated PBMNC and T cells. Immunology 1997; 91: 354-360; Lendeckel U et al. : Induction of the membrane alanyl aminopeptidase gene and surface expression in human T-cells by mitogenic activation. Biochem. J. 1996; 319: 817-823; Kähne T et al.: Dipeptidyl peptidase IV: A cell surface peptidase involved in regulating T cell growth (Review). Int. J. Mol. Med. 1999; 4: 3-15; Lendeckel U et al.: Role of alanyl aminopeptidase in growth and function of human T cells (Review). Int. J. Mol. Med. 1999; 4: 17-27].

Innerhalb des ZNS sind DP IV und APN auf verschiedenen Zelltypen und Arealen lokalisiert (siehe unten). Kürzlich konnte eine intrazellulär im Cytosol lokalisierte DP IV nachgewiesen werden [Gilmartin L und O'Cuinn G: Neurosci Res 1999; 34: 1-11]. Möglicherweise ist dieses Enzym identisch mit dem von uns erstmals in hippocampalen Pyramidenzellen markierten Protein (Abb. 1, Fluoreszenzaufnahme Hippocampus, I-63/Fluoreszein markiert). Insbesondere diese Nervenzellen sind für ihre herausragende Bedeutung für Lern- und Gedächtnisprozesse [Bliss TVP, Collingridge GL (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 361:31-39] sowie für ihre ausgesprochene Sensitivität gegenüber ischämischen Ereignissen bekannt [Striggow F, Riek M, Breder J, Henrich-Noack P, Reymann KG, Reiser G (2000) The protease thrombin is an endogenous mediator of hippocampal neuroprotection against ischemia at low concentrations but causes degeneration at high concentrations. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 97:2264-2269].

Periphere Immunzellen, beispielsweise T-Zellen, sind normalerweise nicht im ZNS vorhanden. Sie können jedoch in pathologischen Situationen dahin eindringen, insbesondere dann, wenn die Blut/Hirnschranke durchlässig wird. Genau diese Situation ist bei einer cerebralen Ischämie gegeben [Fischer S, Clauss M, Wiesnet M, Renz D, Schaper W, Karliczek GF (1999) Hypoxia induces permeability in brain microvessel endothelial cells via VEGF and NO. Am J Physiol 276:C812-C820]. Die APN ist zudem eine wesentliche Komponente der Zellmembran von Perizyten. Speziell auf Perizyten bestimmten Expression und Aktivität der APN maßgeblich die Funktionalität der Blut-Hirn-Schranke und Beeinträchtigungen der Funktionalität der Blut-Hirn-Schranke gehen mit veränderter Expression der APN einher [Kunz J et al.: J Neurochem. 1994; 62: 2375-2386; Kunz J et al.: J Neuroimmunol. 1995; 59: 41-55; Ramsauer M et al.: J Cereb Blood Flow Metab 1998; 18: 1270-1281; Alliot F et al.: J Neuroscience Research 1999; 58: 367-378].

Sowohl die Dipeptidylpeptidase IV (DPIV) als auch die Alanyl-Aminopeptidase (APN) werden in verschiedenen Arealen des Gehirns exprimiert. Lösliche und Membrangebundene DPIV wurde im Rattenhirn nachgewiesen [Alba F et al.: Peptides 1995; 16: 325-329]. Ebenso konnte DPIV im Zytosol des Meerschweinchenhirns nachgewiesen werden [Gilmartin L und O'Cuinn G: Neurosci Res 1999; 34: 1-11]. Neben dem gut dokumentierten Vorkommen von DPIV auf dem Endothel von Mikrogefäßen des Hirns, wurde das Enzym auf Schwann-Zell-Membranen an deren Kontaktstellen zu Axonen sensorischer Nervenendigungen in verschiedenen Säugetieren [Dubovy P und Malinovsky L: Histochemical J 1984; 16: 473-475] sowie an der Luminalmembran von Ependymalzellen in den Ventrikeln und dem zentralen Kanal des Rückenmarks [Bourne et al.: Biochem J 1989; 259: 69-80] lokalisiert. DPIV wurde des Weiteren eindeutig auf dem Endothel der Mikrovaskulatur des Schweinehirns

nachgewiesen sowie dort auch auf Zellen des Striatums [Barnes K et al.: Eur J Neurosci 1994; 6: 531-537].

Die Expression von APN im ZNS erfolgt auf einer breiteren zellulären und räumlichen Basis. Die neuronalen Zelllinien H4 und SK-N-SH, die Oligodendrozyten-Linie MO3.13 sowie die Astrozytenlinien GL-15, U-87 MG und U-373 MG zeichnen sich durch Oberflächenexpression von APN aus [Lachance C et al.: J Virology 1998; 72: 6511-6519]. Diese APN-Oberflächenexpression ist offenbar für den Neurotropismus des humanen Coronavirus 229E verantwortlich [Lachance C et al.: J Virology 1998; 72: 6511-6519]. Neben der Expression auf Gefäßendothel findet sich APN auf Astroglia-Zellen und Perizyten [Barnes K et al.: Eur J Neurosci 1994; 6: 531-537].

Vor dem Hintergrund, daß Inhibitoren der APN und der DP IV nachweislich die Produktion und Freisetzung des immunosuppressiven Zytokins „transforming growth factor- β 1“ (TGF- β 1) aus Immunzellen bewirken [Reinhold D et al.: Immunology 1997; 91: 354-360; Lendeckel U et al. Int J Molecular Medicine 1999; 4: 17-27; Kähne T. et al.: Int J Molecular Medicine 1999; 4: 1-15] ist die Tatsache bemerkenswert, daß dem TGF- β 1 offenbar große Bedeutung bei der Begrenzung von Schädigungen des ZNS zukommt. Diese eindeutig neuroprotektiven Funktionen des TGF- β 1 konnten bei ischämischen oder exzitotoxischen Läsionen sowie nach Neurotrauma nachgewiesen werden [Ruocco A et al.: Cereb Blood Flow Metab 1999; 19: 1345-1353; Yamashita K et al.: Brain Res 1999; 836: 139-145; Docagne F et al.: FASEB J 1999; 13: 1315-1324; Morganti-Kossmann MC et al.: J Neurotrauma 1999; 16: 617-628; Ho TW et al.: Exp Neurol 2000; 161: 664-675; Henrich-Noack P et al.: Stroke 1996, 27: 1609-1615; Lehrmann E et al.: Exp Neurol 1995; 131: 114-123; Knuckey NW et al.: Brain Res Mol Brain Res 1996; 40: 1-14; Zhu Y et al.: Brain Res 2000; 866: 286-298]. TGF- β 1 wird im gesamten Gehirn exprimiert, vergleichsweise höher am Ort von Schädigungen, wobei vorwiegend Astrozyten und Mikroglia-Zellen TGF- β 1 produzieren und freisetzen [O'Keefe GM et al.: Eur J Immunol 1999; 29: 1275-1285; Docagne F et al.: FASEB J. 1999; 13: 1315-1324].

Der hier beschriebenen Erfindung liegt der überraschende Befund zugrunde, daß die kombinierte und separate Wirkung von Enzyminhibitoren der DP IV (EC 3.4.14.5.) sowie der APN (EC3.4.11.2) das Überleben neuronaler Zellen in kultivierten Hippocampuschnitten (präpariert aus juvenilen Rattenhirnen) nach Ischämie signifikant verbessert. Dies war bisher

nicht bekannt. Unsere Erfindung zeigt daher, daß die kombinierte oder gleichzeitige Verabreichung oben genannter Inhibitoren bzw. entsprechender Zubereitungen und Darreichungsformen daraus zur Prävention und/oder Therapie Ischämie-induzierter cerebraler Schädigungsprozesse geeignet ist.

Bisherige Untersuchungen in unseren Labors zeigten, daß die DNS-Synthese und Proliferation humaner Immunzellen, beispielsweise von peripheren mononukleären Zellen (MNZ) oder T-Lymphozyten durch die simultane und separate Administration von Inhibitoren der DP IV (z.B. Lys[Z(NO₂)]-thiazolidid = I49) und der APN (z.B. Actinonin) gehemmt sowie die Bildung und Sekretion von Zytokinen verändert wird [Reinhold D et al.: Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV induce secretion of transforming growth factor β 1 in PWM-stimulated PBMNC and T cells. Immunology 1997; 91: 354-360]. Ob ein antiproliferativer Effekt von DP IV- und APN-Inhibitoren auch der hier beschriebenen neuroprotektiven Wirkung beider Substanzklassen zugrunde liegt, verbleibt noch unklar, ist aber wahrscheinlich.

Die Applikation von Enzyminhibitoren der DPIV und/oder der APN stellt bei den genannten Erkrankungen eine neuartige Methode und ergänzende Therapieform dar. Die erfindungsgemäß applizierten Inhibitoren der DP IV und der APN können in pharmazeutisch anwendbaren Formulierungskomplexen als Inhibitoren, Substrate, Pseudosubstrate, inhibitorisch wirkende Peptide und Peptidderivate sowie als Antikörper dieses Enzyms zur Anwendung kommen. Bevorzugte Effektoren sind beispielsweise für die DP IV Xaa-Pro-Dipeptide, entsprechende Derivate, vorzugsweise Dipeptidphosphonsäurediarylester und deren Salze, Xaa-Xaa-(Trp)-Pro-(Xaa)_n-Peptide (n=0-10), entsprechende Derivate und deren Salze bzw. Aminosäure (Xaa)-amide, entsprechende Derivate und deren Salze, wobei Xaa eine α -Aminosäure/Iminosäure bzw. ein α -Aminosäurederivat/Iminosäurederivat, vorzugsweise N^E-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin, L-Prolin, L-Tryptophan, L-Isoleucin, L-Valin ist und als Amidstruktur cyclische Amine, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Thiazolidin und deren Derivate. Derartige Verbindungen und deren Herstellung wurden in einem früheren Patent beschrieben (K. Neubert et al. DD296075A5). Bevorzugte Inhibitoren für die Alanyl-Aminopeptidase sind Bestatin (Ubenimex), Actinonin, Probestin, Phebestin, RB3014 oder Leuhistin.

Die Inhibitoren werden simultan oder einzeln mit bekannten Trägerstoffen verabreicht. Die Verabreichung erfolgt einerseits als topische Applikation in Form von z.B. Cremes, Salben, Pasten, Gelen, Lösungen, Sprays, Liposomen, Schüttelmixturen, Hydrokolloidverbänden bzw. anderen dermatologischen Grundlagen/Vehikeln einschließlich instillativer Applikation und andererseits als systemische Applikation zur oralen, transdermalen, intravenösen, subcutanen,

intracutanen, intramuskulären Anwendung in geeigneten Rezepturen bzw. in geeigneter Galenik.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Neuronale Lokalisation von DP IV (oder eines DP IV-ähnlichen Enzyms) im Hippocampus (siehe Abb. 1, Seite 1/5)

Beispiel 2

Neuroprotektive Wirkung gegen experimentelle Ischämie durch Inkubation mit synthetischen Inhibitoren der DP IV und der APN (siehe Abb. 2, Seite 2/5)

Organotypische Hippocampuschnitte wurden entsprechend Striggow F et al. [Striggow F, Riek M, Breder J, Henrich-Noack P, Reymann KG, Reiser G (2000) The protease thrombin is an endogenous mediator of hippocampal neuroprotection against ischemia at low concentrations but causes degeneration at high concentrations. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 97:2264-2269] präpariert und kultiviert. Nach 12 Tagen in Kultur wurden wurde eine cerebrale Ischämie experimentell durch einen 40 minütigen Sauerstoff- und Glucoseentzug simuliert. Dazu wurde vorübergehend Glucose (10 mM) im Medium durch Mannitol (10 mM) ersetzt sowie mit 95 % N₂ / 5 % CO₂ statt mit 95 % O₂ / 5 % CO₂ begast. Nach weiteren 24 h unter normalen Kulturbedingungen wurden alle Schnitte für 1h mit Propidiumjodid (PI) inkubiert. PI dringt nur in solche Zellen ein, deren Zellmembran geschädigt ist [Macklis JD, Madison RD (1990) Progressive incorporation of propidium iodide in cultured mouse neurons correlates with declining electrophysiological status: a fluorescence scale of membrane integrity. J. Neurosci. Methods 31:43-46]. Erst dann kommt es zur charakteristischen roten Fluoreszenz, deren Intensität sich proportional zur neuronalen Zellschädigung verhält. Die Fluoreszenzbilder wurde mit Hilfe eines inversen Fluoreszenzmikroskopes (Nikon Diaphot, 4x Objektiv) und einer CCD Kamera (Visitron Systems) aufgenommen und anschließend ausgewertet (Nikon, Lucia M Software-Paket).

Beispiel 3

Protektiver Effekt eines DP IV-Inhibitors in der Abwesenheit von Hemmstoffen der APN (siehe Abb. 3, Seite 4/5)

Beispiel 4

Protektiver Effekt eines APN-Inhibitors in der Abwesenheit vom Hemmstoffen der DP IV (siehe Abb. 4, Seite 5/5)

Patentansprüche

1. Verwendung von Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) sowie von Enzymen mit gleicher bzw. ähnlicher Substratspezifität (DP IV-analoge Enzymaktivität) separat oder in jeglicher Kombination mit Inhibitoren der Alanyl-Aminopeptidase (Aminopeptidase N, APN) bzw. Enzymen gleicher bzw. ähnlicher Substratspezifität (APN-analoge Enzymaktivität) zur Prävention und Therapie Ischämie-induzierter Schädigungen im zentralen Nervensystem, unabhängig davon, ob es sich um akute oder chronische Prozesse und unabhängig davon, ob es sich um Anwendungen am Menschen oder am Tier handelt.
2. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Inhibitoren der DP IV bevorzugt Xaa-Pro-Dipeptide (Xaa = α -Aminosäure bzw. seitenkettengeschütztes Derivat), entsprechende Derivate, vorzugsweise Dipeptidphosphonsäurediarylester, Dipeptidboronsäuren (z.B. Probomo-Pro) und deren Salze, Xaa-Xaa-(Trp)-Pro-(Xaa)_n-Peptide (Xaa = α -Aminosäure, n=0-10), entsprechende Derivate und deren Salze bzw. Aminosäure (Xaa)-amide, entsprechende Derivate und deren Salze sind, wobei Xaa eine α -Aminosäure bzw. ein seitenkettengeschütztes Derivat, vorzugsweise N^E-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin, L-Prolin, L-Tryptophan, L-Isoleucin, L-Valin ist und als Amidstruktur cyclische Amine, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Thiazolidin und deren Derivate fungieren.
3. Verwendung nach Anspruch 1, worin Aminosäureamide, z.B. N^E-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin-thiazolidid, -pyrrolidid und -piperidid sowie das entsprechende 2-Cyanothiazolidid-, 2-Cyanopyrrolidid- und 2-Cyanopiperididerivat bevorzugt als DP IV-Inhibitoren eingesetzt werden.
4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei als Inhibitoren der APN bevorzugt Actinoin, Bestatin, Leuhistin, Phebestin, Amastatin, Probestin, β -Aminothiole, α -Aminophosphinsäuren, α -Aminophosphinsäurederivate, vorzugsweise D-Phe- γ [PO(OH)-CH₂]-Phe-Phe und deren Salze fungieren.
5. Verwendung von Inhibitoren oder Inhibitorkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Vorbeugung und Therapie von Ischämie-bedingten cerebralen Schädigungen, vorzugsweise nach ischämischem oder hämorrhagischem Schlaganfall, nach Schädel/Hirn-Trauma, nach Herzstillstand, nach Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen (z.B. Bypassoperationen).

6. Pharmazeutische Zubereitungen, umfassend Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) oder DP IV-analoger Enzymaktivität in Kombination mit Inhibitoren eines der Enzyme Alanyl-Aminopeptidase (Aminopeptidase N, APN) bzw. Enzyme gleicher bzw. ähnlicher Substratspezifität (APN-analoge Enzymaktivität) und in Kombination mit an sich bekannten Träger-, Zusatz- und/oder Hilfsstoffen.
7. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6, umfassend als Inhibitoren der DP IV bevorzugt Xaa-Pro-Dipeptide (Xaa = α -Aminosäure bzw. seitenkettengeschützte Derivate), entsprechende Derivate, vorzugsweise Dipeptidphosphon-säurediarylester und deren Salze, Xaa-Xaa-(Trp)-Pro-(Xaa)_n-Peptide (Xaa = α -Aminosäuren, n=0-10), entsprechende Derivate und deren Salze bzw. Aminosäure (Xaa)-amide, entsprechende Derivate und deren Salze, wobei Xaa eine α -Aminosäure bzw. seitenkettengeschütztes Derivat, vorzugsweise N^E-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin, L-Prolin, L-Tryptophan, L-Isoleucin, L-Valin ist und als Amidstruktur cyclische Amine, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Thiazolidin und deren Derivate fungieren.
8. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6, umfassend als Inhibitoren der DP IV vorzugsweise Aminosäureamide, z.B. N^E-4-Nitrobenzyloxy-carbonyl-L-Lysin-thiazolidid, -pyrrolidid und -piperidid sowie das entsprechende 2-Cyanothiazolidid-, 2-Cyanopyrrolidid- und 2-Cyanopiperididderivat.
9. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6 umfassend als Inhibitoren der APN, vorzugsweise Actinoin, Leuhistin, Phebestin, Amastin, Probestin, β -Aminothiole, α -Aminophosphinsäuren, α -Aminophosphinsäurederivate, bevorzugt D-Phe- γ [PO(OH)-CH₂]-Phe-Phe und deren Salze als APN-Inhibitoren fungieren.
10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 6 bis 9, umfassend zwei oder mehrere der Inhibitoren der DP IV bzw. DP IV-analoger Enzymaktivität, der APN bzw. APN-analoger Enzymaktivität in räumlich getrennter Formulierung in Kombination mit an sich bekannten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen zur gleichzeitigen oder zeitlich unmittelbar aufeinanderfolgenden Verabreichung mit dem Ziel einer gemeinsamen Wirkung.
11. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Ansprüche 6 bis 10 für die systemische Anwendung zur oralen, transdermalen, intravenösen, subcutanen, intracutanen, intramuskulären, rektalen, vaginalen, sublingualen Applikation zusammen mit an sich bekannten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.

12. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Ansprüche 6 bis 10 für die topische Anwendung in Form von z.B. Cremes, Salben, Pasten, Gelen, Lösungen, Sprays, Liposomen, Schüttelmixturen, Hydrokolloidverbänden bzw. anderen dermatologischen Grundlagen/Vehikeln, einschließlich instillativer Applikation.

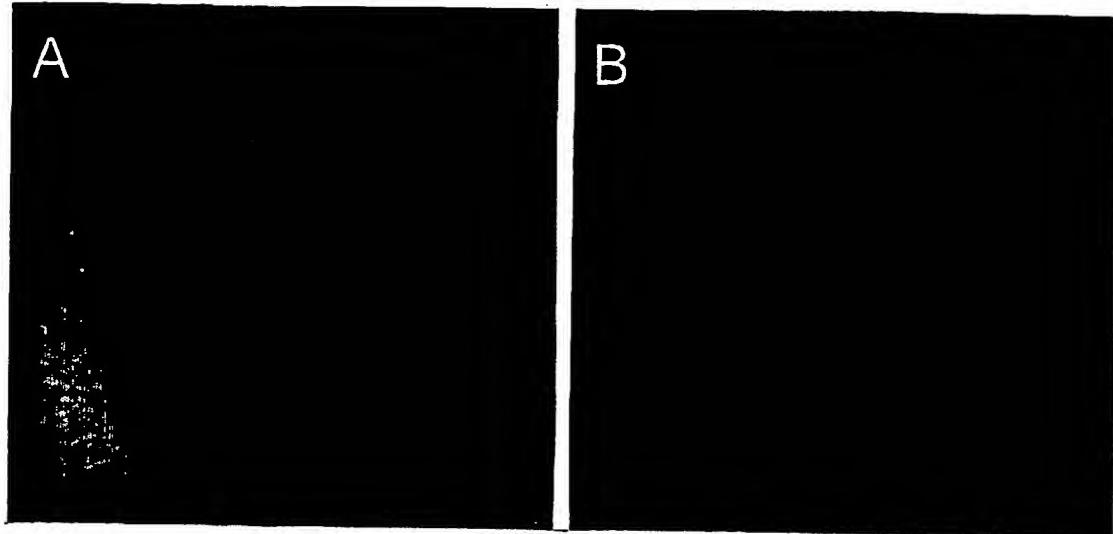
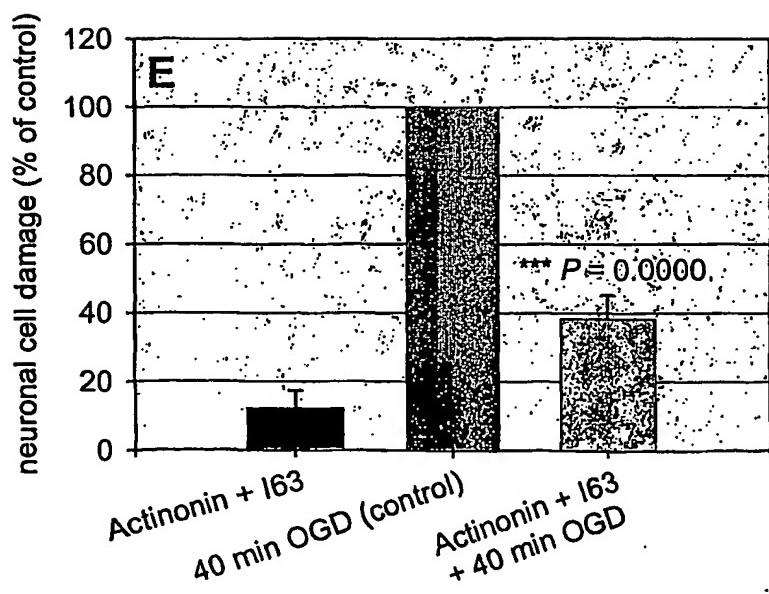
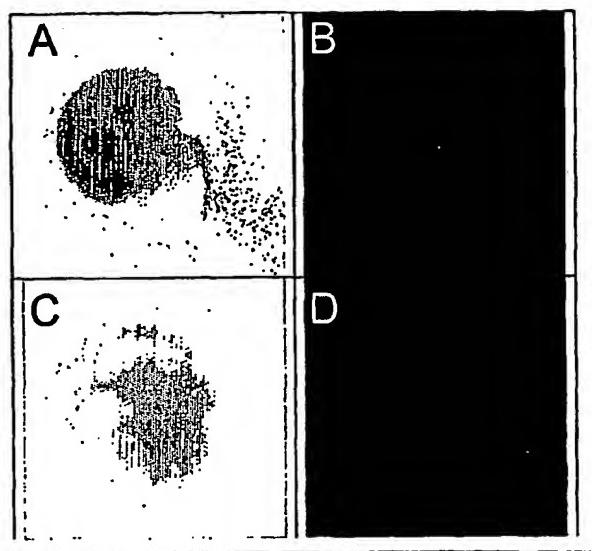


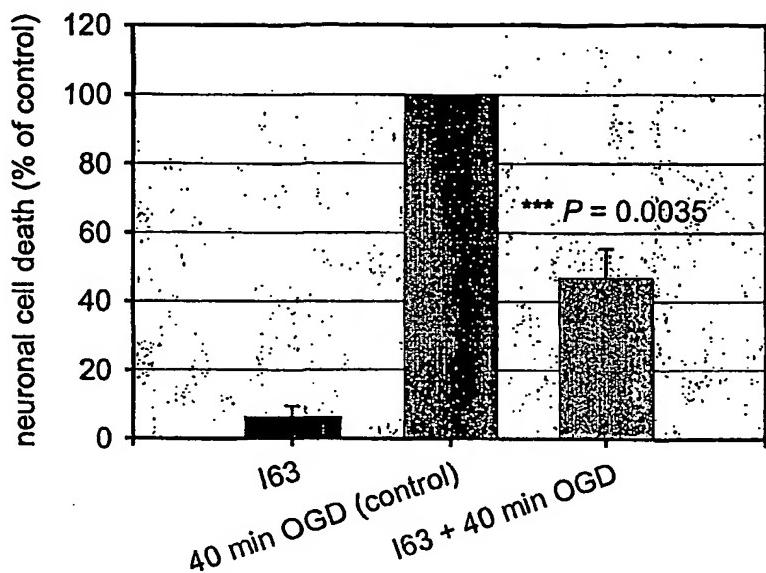
Abb. 1A und 1B:

Konfokale Fluoreszenzaufnahme eines Hippocampusschnittes nach Beladung mit einem irreversiblen und fluoreszenzmarkierten DP IV-Inhibitor (Seite 1/5). Hippocampusschnitte wurden mit einem I63/Fluoreszein-Konjugat ($10 \mu\text{M}$) für 60 min inkubiert. Während dieser Zeit bindet I63-Fluoreszein irreversibel an DP IV, wodurch dieses Enzym fluoreszenzmarkiert wird. Anschließend wurden die Schnitte 3x für 20 min mit Phosphatpuffer gewaschen, um nicht gebundenen Inhibitor (inklusive Fluoreszenz) zu entfernen. DAPI-positive Neurone waren anschließend in allen CA Regionen des Hippocampus sowie in der Area dentata zu erkennen. Abb. A zeigt DAPI-Markierung in der CA1, CA2 und CA3 Region eines hippocampalen Schnittes. In Abb. B sind DAPI-positive Pyramidenzellen innerhalb der CA1 Region dargestellt. Beide Fluoreszenzbilder wurden mit einem konfokalen Laserscanmikroskop (Zeiss LSM 510, Objektive 10x (A) oder 20x (B)) aufgenommen.



zu Abb. 2 A-E:

Protektiver Effekt von Inhibitoren der DP IV (I63) und der APN (Actinonin) auf das Überleben hippocampaler Neurone nach transientem Sauerstoff- und Glucoseentzug (Seite 2/5). Abgebildet sind die Transmissions- (links) und Fluoreszenzaufnahmen (rechts) von Hippocampusschnitten 24 h nach experimenteller Ischämie. Die Intensität der roten Fluoreszenz entspricht der neuronalen Zellschädigung (B, D). Die in Abb. 2A und 2B dargestellten Schnitte wurden einem 40 minütigem Sauerstoff- und Glucoseentzug in der Abwesenheit von DP IV- oder APN-Inhibitoren ausgesetzt. Dagegen wurden die in Abb. 2C und 2D dargestellten Schnitte 24 h vor, während und 24 h nach der Ischämie mit I63 (1 µM, DP IV-Inhibitor) und Actinonin (10µM, APN-Inhibitor) inkubiert. Die Auswertung von n = 8 Experimenten mit jeweils mindestens 10 Schnitten/Kondition ist in Abb. 2E gezeigt. Dargestellt sind die Mittelwerte ± SEM. Der protektive Effekt bei gleichzeitiger Applikation von I63 und Actinonin ist signifikant ($P = 0,0000$, berechnet mittels zweiseitigem, heteroskedastischem t-Test) und beträgt etwa 62 %.

**Abb. 3:**

Effekt von Inhibitoren der DP IV (I63) auf das Überleben hippocampaler Neurone nach transientem Sauerstoff- und Glucoseentzug. Die Experimente wurden wie in Abb. 2 beschrieben durchgeführt, mit der einzigen Ausnahme, daß ausschließlich I63 (1 µM, DP IV-Inhibitor) 24 h vor, während und 24 h nach der Ischämie appliziert wurde. Dargestellt sind die Mittelwerte ± SEM ermittelt aus $n = 4$ Experimenten. Der protektive Effekt ist signifikant ($P = 0,0035$, berechnet mittels zweiseitigem, heteroskedastischem t-Test) und beträgt etwa 53 %.

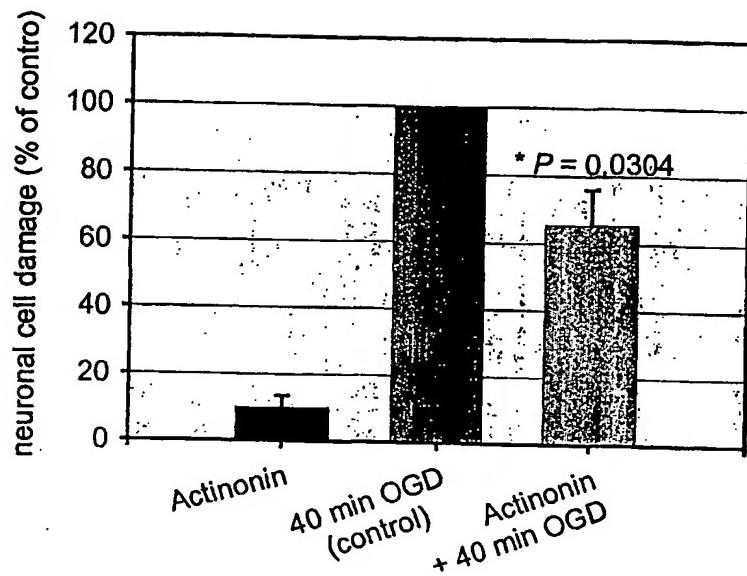


Abb. 4:

Wirkung von APN-Inhibitoren (Actinonin) auf das Überleben hippocampaler Neurone nach transienter experimenteller Ischämie. Die Experimente wurden wie in Abb. 2 beschrieben durchgeführt, mit der einzigen Ausnahme, daß ausschließlich Actinonin (10 μ M, APN-Inhibitor) 24 h vor, während und 24 h nach der Ischämie in das Medium gegeben wurde. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM aus $n = 5$ Experimenten. Der protektive Effekt ist signifikant ($P = 0,0304$, berechnet mittels zweiseitigem, heteroskedastischem t-Test) und beträgt etwa 34 %.

(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Juli 2002 (11.07.2002) ✓

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/053169 ✓A3(51) Internationale Patentklassifikation?: A61K 38/00,
38/03, A61P 9/10, 25/00 // (A61K 31/00, 38:03)39120 Magdeburg (DE). KÄHNE, Thilo [DE/DE]; Institut
für Experimentelle Innere Medizin der, Universitätsklinik
Magdeburg, Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/15196 ✓

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Dezember 2001 (21.12.2001) ✓(74) Anwalt: KOEPE, Gerd, L.; Koepe & Partner, Postfach 22
12 64, 80502 München (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
101 00 053.7 2. Januar 2001 (02.01.2001) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): KEYNEUROTEK AG I.G. [DE/DE]; Leipziger
Strasse 44, Zenit-Technologiepark, 39120 Magdeburg
(DE).
(71) Anmelder und
(72) Erfinder: ANSORGE, Siegfried [DE/DE]; Am Sport-
platz 17, 39291 Hohenwarte (DE).(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LENDECKEL, Uwe
[DE/DE]; Institut für Experimentelle Innere Medizin
der, Universitätsklinik Magdeburg, Leipziger Strasse
44, 39120 Magdeburg (DE). STRIGGOW, Frank
[DE/DE]; KeyNeurotek AG i.G., Leipziger Strasse 44,
39120 Magdeburg (DE). NEUBERT, Klaus [DE/DE];
Martin-Luther-Universität Biochemie/Biotechnologie,
Kurt-Mothes-Strasse 3, 06120 Halle (DE). REYMANN,
Klaus [DE/DE]; Forschungsinstitut Angewandte Neu-
rowissenschaften, (FAN) GMBH, Leipziger Strasse 44,(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).Veröffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht ✓(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 12. Dezember 2002Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: USE OF DIPEPTYLPETIDASE IV AND AMINOPEPTIDASE-N INHIBITORS IN THE TREATMENT OF
ISCHAEMIA-INDUCED NEURO-DEGENERATION(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON DIPEPTYLPETIDASE IV UND AMINOPEPTIDASE-N INHIBTOREN ZUR
BEHANDLUNG VON ISCHÄMIE-INDUZIERTER NEURODEGENERATION

(57) Abstract: The invention relates to a method which reduces or prevents lesions to cerebral tissues after ischaemia or brain/cerebral traumas, involving the separate or combined administration and effect of enzyme inhibitors of alanyl-aminopeptidase (APN) and dipeptidylpeptidase IV (DP IV) or enzymes having the same similar substrate specificity. The invention demonstrates that in order to prevent or treat the above-mentioned indications, the separate or combined application of inhibitors of the above-mentioned enzymes or corresponding preparations and forms of administration are suitable.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren, bei dem durch die separate oder gemeinsame Verabreichung und Wirkung von Enzyminhibitoren der Alanyl-Aminopeptidase (APN) und der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) bzw. von Enzymen gleicher oder ähnlicher Substratspezifität, die Schädigung cerebralen Gewebes infolge einer Ischämie oder eines Schädel/Hirn Traumas verhindern oder vorheugen lässt. Unsere Erfindung zeigt, dass zur Prävention und Therapie obiger Indikationen die separate oder kombinierte Applikation von Hemmstoffen oben genannter Enzyme bzw. entsprechender Zubereitungen und Darreichungsformen daraus geeignet sind.

WO 02/053169 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 01/15196

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/00 A61K38/03 A61P9/10 A61P25/00 // (A61K31/00, 38:03)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 763 576 A (POWERS JAMES C) 9 June 1998 (1998-06-09) column 3, line 62-65 column 5, paragraph 3 column 18, paragraphs 1,2	1,2,5
Y		1-12
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2002

Date of mailing of the international search report

12/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lechner, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In
al Application No
PCT/EP 01/15196

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARK-KS ET AL.: "Stroke: development, prevention and treatment with peptidase inhibitors" PEPTIDES, vol. 21, 2000, pages 1965-1973, XP002202700 abstract page 1976, left-hand column, paragraph 2 page 1968, left-hand column, last paragraph -page 1969, right-hand column, paragraph 1 page 1970, left-hand column, paragraphs 2,3	1,2,5
Y	page 1976, left-hand column, paragraph 2 page 1968, left-hand column, last paragraph -page 1969, right-hand column, paragraph 1 page 1970, left-hand column, paragraphs 2,3	1-12
X	WO 98 05333 A (OGBU CYPRIAN OKWARA ;BABU SURESH (US); URBAN JAN (US); FERGUSON MA) 12 February 1998 (1998-02-12) example 33 claims 1,7,10,16	1,3-5
Y	example 33 claims 1,7,10,16	1-12
X	LOGAN-ME ET AL.: "Bestatin protection against hypoxia induced injury in the guinea-pig heart" JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, vol. 15, no. Suppl.4, 11 July 1983 (1983-07-11), page 32 XP008004193 abstract	1,3-5
Y	abstract	1-12
Y	AUGUSTYN S K ET AL: "THE UNIQUE PROPERTIES OF DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV (DPP IV/CD26) AND THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF DPP IV INHIBITORS" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 6, no. 4, 1999, pages 311-327, XP000870290 ISSN: 0929-8673 page 318, right-hand column, paragraph 2 -page 319, left-hand column, paragraph 1; table 1	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 01/15196

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5763576	A 09-06-1998	US	5650508 A	22-07-1997
		US	6235929 B1	22-05-2001
WO 9805333	A 12-02-1998	AU	732174 B2	12-04-2001
		AU	3905897 A	25-02-1998
		EP	0915700 A1	19-05-1999
		JP	2001524931 T	04-12-2001
		NO	990522 A	30-03-1999
		NZ	334227 A	27-10-2000
		WO	9805333 A1	12-02-1998
		US	6245764 B1	12-06-2001
		US	6117896 A	12-09-2000
		US	6372744 B1	16-04-2002

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/15196

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K31/00 A61K38/03 A61P9/10 A61P25/00 // (A61K31/00,
 38:03)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestpräzisstoffs (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräzisstoffs gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 763 576 A (POWERS JAMES C) 9. Juni 1998 (1998-06-09)	1, 2, 5
Y	Spalte 3, Zeile 62-65 Spalte 5, Absatz 3 Spalte 18, Absätze 1, 2	1-12
X	MARK-KS ET AL.: "Stroke: development, prevention and treatment with peptidase inhibitors" PEPTIDES, Bd. 21, 2000, Seiten 1965-1973, XP002202700	1, 2, 5
Y	Zusammenfassung Seite 1976, linke Spalte, Absatz 2 Seite 1968, linke Spalte, letzter Absatz -Seite 1969, rechte Spalte, Absatz 1 Seite 1970, linke Spalte, Absätze 2, 3	1-12
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

8 Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

26. Juli 2002

12/08/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lechner, O

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Reichliches Aktenzeichen
PCT/EP 01/15196

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 05333 A (OGBU CYPRIAN OKWARA ; BABU SURESH (US); URBAN JAN (US); FERGUSON MA) 12. Februar 1998 (1998-02-12) Beispiel 33 Ansprüche 1,7,10,16	1,3-5
X	LOGAN-ME ET AL.: "Bestatin protection against hypoxia induced injury in the guinea-pig heart" JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, Bd. 15, Nr. Suppl.4, 11. Juli 1983 (1983-07-11), Seite 32 XP008004193	1,3-5
Y	Zusammenfassung	1-12
Y	AUGUSTYNNS K ET AL: "THE UNIQUE PROPERTIES OF DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV (DPP IV/CD26) AND THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF DPP IV INHIBITORS" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, Bd. 6, Nr. 4, 1999, Seiten 311-327, XP000870290 ISSN: 0929-8673 Seite 318, rechte Spalte, Absatz 2 -Seite 319, linke Spalte, Absatz 1; Tabelle 1	1-12

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Ihres Aktenzeichen

PCT/EP 01/15196

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5763576	A 09-06-1998	US	5650508 A	22-07-1997
		US	6235929 B1	22-05-2001
WO 9805333	A 12-02-1998	AU	732174 B2	12-04-2001
		AU	3905897 A	25-02-1998
		EP	0915700 A1	19-05-1999
		JP	2001524931 T	04-12-2001
		NO	990522 A	30-03-1999
		NZ	334227 A	27-10-2000
		WO	9805333 A1	12-02-1998
		US	6245764 B1	12-06-2001
		US	6117896 A	12-09-2000
		US	6372744 B1	16-04-2002

Patentanwälte
KOEPE & PARTNER

20. DEZ. 2002
P 1067 WO

Frist:	
VF 1:	
VF 2:	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.